附件

丙硫氧嘧啶制剂说明书修订要求

一、黑框警告应包含以下内容

接受丙硫氧嘧啶治疗的患者中报告过重度肝损伤和急性肝衰竭，以及一些死亡病例。这些肝脏反应病例报告包括成人和儿童患者中需要肝移植的病例。

对于不能耐受甲巯咪唑以及不适合放射性碘治疗或手术治疗的甲状腺功能亢进症患者，可保留丙硫氧嘧啶治疗。

如在早期妊娠或之前使用抗甲状腺药物治疗，可选择丙硫氧嘧啶。

尽管在日常的血常规监测中，粒细胞缺乏症极为罕见，但属严重不良反应，能在很短时间内发生。其临床表现为发热，起初常有颤抖，疲倦和严重不适的生病感，扁桃体痛，口腔黏膜发炎。如果这些症状发生，特别是在治疗开始的几周，请立即停止服用丙硫氧嘧啶片，请立即就医。开始治疗后数周或数月出现的症状，一般可自行减退。

甲状腺肿大和气管受压的患者，应尽可能接受短期的丙硫氧嘧啶治疗，因为长期服用本品治疗，可导致甲状腺增长，并有一定压迫气管的风险。如必须使用本品治疗，需进行谨慎的监测。

二、【不良反应】项应包含以下内容

据文献报道下列不良反应在丙硫氧嘧啶治疗时已有报告。由于这些事件一般是由数量不确定的人群自愿报告的，因此并不能可靠地估计发生率或者建立与药物暴露相关的因果关系。

* 血液和淋巴系统疾病

中性粒细胞减少症通常没有明显的临床症状。偶发的严重不良反应是粒细胞减少症、粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血和血小板减少症。服用丙硫氧嘧啶后最多有0.6％的患者发生粒细胞缺乏症，也可能在治疗开始后数周至数月内出现，建议患者立即停止服药，大多数情况下可自行减退（参见禁忌）。淋巴结病和血小板减少症很少发生。在个别情况下，观察到红细胞生成障碍（再生障碍性贫血），溶血（溶血性贫血）和库姆试验阳性。

* 胃肠道疾病

个别情况下还会出现胃肠道不适（恶心，呕吐）。

* 皮肤和皮下组织疾病

偶尔会出现发痒的皮疹或荨麻疹，其他还报告有偶发的剥脱性皮炎、结节性红斑、皮肤色素沉着、瘙痒。

* 骨骼肌和结缔组织疾病

偶尔会观察到关节痛，通常在治疗数月后逐渐发展，没有客观炎症迹象。在个别情况下，已观察到神经肌肉疾病和多发性关节炎。如果有肌痛迹象，应检查肌酸磷酸激酶水平。

很少发生的不良反应，尤其是高剂量的不良反应是：

* 免疫系统疾病

包括过敏反应和药物热。在使用丙硫氧嘧啶治疗的患者中，罕见报告有严重超敏反应（例如，史蒂文斯—约翰逊综合征和中毒性表皮坏死松解症）。

* 免疫系统疾病对其他器官系统（骨骼肌，血管，肾脏，呼吸道）的影响

患有Graves病的患者接受丙硫氧嘧啶治疗可能会出现抗髓过氧化物酶（MPO-ANCA）的抗中性粒细胞胞浆抗体，与风湿性疾病（肌痛、关节痛）有关，在个别情况下，与血管炎（参见注意事项）、肾炎、肾小球肾炎或肺泡出血有关。

还报告有红斑狼疮样综合征（包括脾肿大和血管炎），动脉周围炎，低凝血酶原血症。

* 肝胆疾病

极少发生肝损害，表现为肝炎、肝衰竭导致的需要肝移植或死亡（参见注意事项）。

* 神经系统疾病

在个别情况下，观察到以下情况：味觉和嗅觉障碍，感觉异常，神经炎和多发性神经病。

在其他个例报告中，还观察到急性唾液腺肿胀，头晕，头痛，嗜睡，间质性肺炎，上腹窘迫，外周水肿，结节性动脉炎，淋巴结肿大，脱发和胰岛素自身免疫综合征（血糖水平急剧下降）。

三、【禁忌】项应包含以下内容

1.丙硫氧嘧啶禁用于已知对丙硫氧嘧啶或本品任何其他成分有超敏反应的患者。

2.严重肝功能损害、白细胞严重缺乏、对硫脲类药物过敏者禁用。

四、【注意事项】项应包含以下内容

* 警告

1.肝毒性：在使用丙硫氧嘧啶治疗的成人和儿童患者中，已报告有肝损伤导致的肝衰竭、肝移植或死亡。儿童患者使用甲巯咪唑治疗时，尚未报告肝衰竭的病例。因此，不建议儿童患者使用丙硫氧嘧啶，除非无法耐受甲巯咪唑，且不适合手术或放射性碘治疗。

由于重度肝损伤发病快且无法预测，因此肝功能（胆红素、碱性磷酸酶）和肝细胞完整性（ALT、AST）等生化监控无法降低重度肝损伤发生的风险。应告知患者肝衰竭的风险。应指导患者报告任何肝功能异常症状（厌食、瘙痒、右上腹疼痛等），尤其是治疗的前六个月期间。出现这些症状时，应立即停用丙硫氧嘧啶，并检查肝功能（ALT和AST水平）。

肝功能异常患者慎用。

2.粒细胞缺乏症：粒细胞缺乏症的发生率约0.2％～0.5％，是丙硫氧嘧啶治疗时产生的一种可能危及生命的不良反应，故用药期间应定期检查血常规。外周血白细胞偏低者慎用，当白细胞数低于4×109/L或中性粒细胞低于1.5×109/L时，应按医嘱停用或调整用药。粒细胞缺乏症通常发生在治疗的前3个月内。应指导患者立即报告任何提示粒细胞缺乏症的症状，如发热或咽喉痛。白细胞减少症、血小板减少症和再生障碍性贫血症（全血细胞减少症）也有发生的可能。如有疑似粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血（全血细胞减少症），应停用丙硫氧嘧啶，并监测患者的骨髓指标。

3.血管炎：据报告，在接受丙硫氧嘧啶治疗的患者中，报告过因血管炎导致严重并发症和死亡的病例。血管炎病例包括：肾小球性肾炎、白细胞破碎性皮肤血管炎、肺泡/肺出血、脑血管炎和缺血性结肠炎。大多数病例与抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）阳性血管炎相关。在某些病例中，血管炎经停药后得到缓解/改善；但是，较严重病例需要采取额外的治疗措施，包括皮质类固醇激素、免疫抑制剂治疗和血浆置换术。如果怀疑有血管炎，应停止治疗，并启用适当的干预治疗。

4.甲状腺功能减退症：丙硫氧嘧啶可引起甲状腺功能减退，需要定期监测TSH和游离T4水平，并调整剂量以维持甲状腺功能正常状态。孕妇使用丙硫氧嘧啶后，由于药物容易穿过胎盘膜，因此能引起胎儿甲状腺肿和克汀病（参见注意事项，孕妇用药）。

* 一般事项

1.监测报告：应指导患者报告任何肝功能异常症状（厌食、瘙痒、黄疸、浅色粪便、暗色尿、右上腹疼痛等），尤其是在治疗的前六个月期间。出现这些症状时，应监测肝功能（胆红素、碱性磷酸酶）和肝细胞完整性（ALT/AST水平）。

对接受丙硫氧嘧啶治疗的患者应严密监管，并应告知他们立即报告任何疾病迹象的必要性，尤其是咽喉痛、皮疹、发烧、头痛或全身不适。在这种情况下，应检查白细胞计数和分类计数，以确诊是否已发生粒细胞缺乏症。如果患者合用了与粒细胞缺乏症有明确相关的药物，应特别注意。

2.患者须知：应告知患者，如果她们在抗甲状腺药物治疗期间怀孕或计划怀孕，应立即就其疗法联系医师。

患者应立即报告任何疾病迹象，尤其是喉痛、皮疹、发热、头痛或全身不适。还应报告提示肝功能不全的症状（厌食、瘙痒、右上腹疼痛等）。

应告知患者，在丙硫氧嘧啶治疗期曾发生血管炎导致的严重并发症和死亡。告知患者及时报告可能与血管炎相关的症状，包括新发皮疹、血尿或尿量减少、呼吸困难或咯血（参见警告和不良反应）。

3.实验室检查：因丙硫氧嘧啶可引起低凝血酶原血症和出血，因此在药物治疗期间应考虑监测凝血酶原时间，尤其是在外科手术之前。

在治疗期间应定期检查甲状腺功能。一旦甲状腺功能亢进症的临床症状得到缓解，检测到血清TSH水平升高时则表明应该使用较低维持剂量的丙硫氧嘧啶。

对诊断的干扰：可使凝血酶原时间延长，AST、ALT、ALP、Bil升高。

4.致癌性、致突变性、生育力损伤：经丙硫氧嘧啶给药超过1年的实验动物显示出甲状腺增生和癌形成。当使用足够剂量的各种抗甲状腺药物，以及在缺碘饮食、甲状腺大部分切除术和植入自主促甲状激素分泌性垂体肿瘤等条件下，可以观察到此类动物试验结果，并伴有持续的甲状腺功能抑制。垂体腺瘤亦有记述。

5.儿童用药：在儿童人群中，上市后有严重肝损伤病例报告，包括因肝衰竭需要肝移植或导致死亡的报告（参见警告）。甲巯咪唑治疗时未观察到此类报告。因此，不建议儿童患者使用丙硫氧嘧啶，除非无法耐受甲巯咪唑，且不适合手术或放射性碘治疗。

用于儿童时，应告知父母和患者有肝衰竭的风险。服用丙硫氧嘧啶的患者如果出现疲倦、恶心、厌食、发热、咽炎或不适，应立即停用丙硫氧嘧啶，并联系医生，检查白细胞计数、肝功能和转氨酶水平。

五、【孕妇及哺乳期妇女用药】项应包含以下内容

* 孕妇用药

在未经治疗或治疗不充分的Graves病孕妇中，母亲心力衰竭、自然流产、早产、死产和胎儿或新生儿甲状腺功能亢进的不良事件风险会增加。

在妊娠期间接受丙硫氧嘧啶治疗的女性中，已报告有肝损伤的病例，包括肝衰竭和死亡。已有两例宫内暴露伴肝衰竭和新生儿死亡的报告。

如果在怀孕期间使用丙硫氧嘧啶，或在使用丙硫氧嘧啶时怀孕，应警示患者，丙硫氧嘧啶对母亲和胎儿有造成肝损伤的潜在危害，尽管很罕见。

由于丙硫氧嘧啶可透过胎盘膜，并可诱导发育中的胎儿出现甲状腺肿和克汀病，因此重要的是，在怀孕期间应给予足够的治疗剂量但不可过量。许多孕妇的甲状腺功能障碍会随着妊娠期延续而降低；因此可以减少剂量。在某些情况下，抗甲状腺治疗可在分娩前数周或数月停止。

由于甲巯咪唑可能与罕见的胎儿畸形相关，因此丙硫氧嘧啶可能是妊娠早期的首选药物。

* 哺乳期妇女用药

哺乳期用药，婴儿可能会受到影响，需对其进行特别观察。在哺乳期间，如必须用抗甲状腺药物，可选择应用本品治疗。哺乳期可服用丙硫氧嘧啶片，因为母乳中药物浓度最多只有母体内血清药物浓度的1/10。但因个别病例有甲状腺功能减退的报道，故应对婴儿进行特别监视。

六、【儿童用药】项应包含以下内容

除非出现没有其他合适替代疗法的罕见情况，一般不建议儿童患者群体使用丙硫氧嘧啶治疗，儿童及青少年用法用量参见【用法用量】项。据国外文献报道，剂量低至50 mg/日虽然也有重度肝损伤的病例发生，但大多数病例发生在300 mg/日以上的剂量。详见【注意事项】。

七、【老年用药】项应包含以下内容

在丙硫氧嘧啶的临床研究中并未入组足够数量的65岁以上老年人，以确定他们的应答是否不同于年轻受试者。其他报告的临床试验中，并未观察到老年人和年轻患者间存在应答差异。

通常，选择老年患者的服药剂量时应谨慎，应考虑到老年人中肝、肾、心脏功能下降的机率更大，且合并疾病或其他药物治疗的机率也更大。老年人尤其肾功能减退者，用药量应减少。如发现甲状腺功能减低时，应调整治疗方案。

八、【药物相互作用】项应包含以下内容

1.抗凝血剂（口服）：因丙硫氧嘧啶可抑制维生素K的活性，因而口服抗凝剂（如华法林）的活性可能会增强；应考虑额外监测PT/INR，尤其在外科手术前。

2.β-肾上腺素能阻滞剂：甲状腺功能亢进可能会导致β受体阻滞剂的清除率增加，并伴高提取率。甲状腺功能亢进患者转变为甲状腺功能正常时，可能需要减少β-肾上腺素能阻滞剂的剂量。

3.磺胺类、对氨基水杨酸、保泰松、巴比妥类、酚妥拉明、妥拉唑林、维生素B12、磺酰脲类等都有抑制甲状腺功能和致甲状腺肿大的作用，故合用本品需注意。

4.洋地黄糖苷：当接受稳定洋地黄糖苷治疗方案的甲状腺功能亢进患者转变为甲状腺功能正常时，血清洋地黄水平可能会增加；可能需要减少洋地黄糖苷的剂量。

5.茶碱：当接受稳定茶碱治疗方案的甲状腺功能亢进患者转变为甲状腺功能正常时，茶碱清除率可能降低；可能需要减少茶碱的剂量。

6.碘剂：高碘食物或药物的摄入可使甲亢病情加重，使抗甲状腺药需要量增加或用药时间延长，故在服用本品前应避免服用碘剂。

7.本品可能会改变血液中心得安和香豆素衍生物的有效量。

九、【药物过量】项应包含以下内容

* 体征和症状

恶心、呕吐、上腹部不适、头痛、发热、关节痛、瘙痒、水肿和全血细胞减少症。粒细胞缺乏症是最严重的药物作用。罕见情况下，可能会发生剥脱性皮炎、肝炎、神经病或中枢神经系统刺激或抑郁。

目前尚无以下项目的信息：LD50；生物流体中与毒性和/或死亡相关的丙硫氧嘧啶浓度；通常与药物过量症状相关的单剂量药物量；或可能会危及生命的单剂量丙硫氧嘧啶用量。

* 治疗

在管理药物过量时，应考虑多种药物过量的可能性，药物之间的相互作用以及患者中非正常的药物动力学特征。

如果发生药物过量，应根据患者的医疗状况指示启用适当的支持性治疗。慢性过量用药，会导致甲状腺肿和甲状腺功能减退及伴随症状，这种情况下要停止用药。如果甲状腺功能减退程度严重或甲状腺肿明显，必须补充甲状腺素。一般情况，停药后，甲状腺功能会自行恢复。

（注：1.说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订；2.丙硫氧嘧啶制剂包括丙硫氧嘧啶片、丙硫氧嘧啶肠溶片、丙硫氧嘧啶肠溶胶囊）